

## 23. ハンセン病研究センター (ii) 生体防御部

### 部長 石井 則久

#### 概要

世界のハンセン病新規患者数はピークを超え減少に向かっているが、ハンセン病の病態解明など基礎研究は未だその途上にあり、治療に関しても薬剤耐性菌や、らい反応、さらには末梢神経障害など対応を迫られる課題は多い。

ハンセン病の治療は化学療法が主流である。WHOの多剤併用療法(multidrug therapy: MDT)が全世界的に普及している。近年では新規抗菌薬の開発による治療期間の短縮、耐性菌の早期発見などに焦点があてられてきている。その対策のひとつとして、新規抗菌剤の検討を行った。新規ニューキノロン系抗菌薬 DC-159a の抗らい菌活性をヌードマウス足蹠法で検討したところ、Buddemeyer法と同様に感受性らい菌(Thai-53 株)や多剤・キノロン耐性らい菌(Zensho-4 株)において最も強い抗らい菌活性を示した。また、最近市販された rifabutin(RFB)の抗らい菌活性を、ヌードマウス足蹠法で検討したところ、RFBはRFPより2.5倍強い抗らい菌活性を認めたことから、治療期間の短縮、多剤併用療法への導入が示唆された。

ハンセン病の後遺症において重要である末梢神経のシュワン細胞に関して、ミエリンの形成に関わる因子ならびに後根神経節神経細胞(DRGs)との相互作用の解析を行ったところ、各種増殖因子のうち nerve growth factor(NGF)が重要であることが示された。

らい菌ゲノム全域をカバーするタイリングアレイとORFアレイの比較検討を行い、らい菌に発現する遺伝子の全体像を明らかにした。データ解析と予測プログラムにより、らい菌遺伝子に新規のオペロン構造を複数見出した。また、皮膚スミア材料を用いたRT-PCRにより、患者によってらい菌のRNA発現状態が異なることを明らかにしたことから、診断法への応用を検討した。

近年、細胞内脂質蓄積の分子機構として ADRP, perilipin などの役割が明らかになってきたことから、らい菌を貪食したマクロファージにおいてこれらの検討を行った。その結果、らい菌感染マクロファージでは ADRP, perilipin の発現が誘導されること、TLR 刺激により自然

免疫系が活性化するとそれが抑制されることなどが判明した。

さらに、病原体構成成分だけでなく、自己由来の二本鎖構造を持つ DNA (dsDNA)によって自然免疫系が活性化することを種々の細胞を用いて明らかにし、発現クローニングと dsDNA 結合蛋白の質量分析による網羅的解析により、新たな dsDNA 認識分子をクローニングした。

厚生行政の一環として日本のハンセン病患者動向を明らかにすることも重要である。ハンセン病の行政や医療などの質の向上、偏見・差別の解消に向けての基礎資料作成によって日本のハンセン病、しいては WHO が主導している世界のハンセン病の制圧に貢献できる。日本におけるハンセン病の新患数の把握と統計学的解析を行ったところ、新規患者数は減少し、2005年からは日本人の新患は年間0ないし1人になってきた。一方、在日外国人は毎年5~10人で推移していた。今後、外国人労働者が日本で増加することが予想されるので、長期展望に立ってサーベイをしていく必要がある。また今後は患者・元患者の治療及び後遺症を一般医療で偏見無く診療できる体制を構築する努力が必要であり、医師の啓発のため「ハンセン病アトラス」を出版し、皮膚科医に対する講習・実習なども実施した。

メキシコの民族構成の多様性に鑑み、東部及び南部半島域より得たらい菌の遺伝子型の解析を行った。東部および半島からの菌は全て *rpo T* 遺伝子3型であった。SNPはtype 4が2例見られた。それぞれの地域に定住した異なる民族的由来に伴ったそれぞれの地域でのハンセン病の伝搬経路が推察された。多型性の広い VNTR は community レベルでの伝播解析に適している一方、SNPあるいは多型性が狭い VNTR は global な伝播解析に適している。らい菌の遺伝子型の世界的な分布の把握は過去および現在のハンセン病の伝播の解析に有用である。

日本が国際的にハンセン病対策に協力することも重要である。従来は患者の早期発見と早期治療が主眼であったが、今後はそれらと共に、後遺症対策、後遺症予防、さらに偏見・差別の解消が重要で、これらの問題につい

てミャンマーをフィールドとして対策の研究を行っている。

ブルーリ潰瘍に臨床が類似する抗酸菌感染症について研究を行った。分子遺伝学的に近縁の *M. shinshuense* (“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”) による 9 症例が日本国内で報告され、毒性脂質マイコラクトン産生能が確認され、現在 *M. ulcerans* と *M. shinshuense* の異同性を検討中である。

一般検査室で同定不可能な抗酸菌について、同定の検査・研究も実施しており、*M. xenopi* 症例が高い確率で *M. heckeshornense* 症例の誤診であること、*M. marinum* による肺感染症の存在等を明らかにした。

以上、生体防御部は主に生体側の立場からハンセン病制圧のための基礎的及び臨床的研究を日夜遂行している。

平成 21 年 4 月 1 日に生体防御部は病原微生物部と一体となった。新たな研究棟がハンセン病研究センター内に完成し、更なる研究の発展のため、両部を一つにして、効率よく、また機動的な研究体制として「感染制御部」がスタートした。今後、新研究棟の稼働、研究の発展、研究体制の益々の充実を図り、ハンセン病、結核、非結核性抗酸菌症の研究を行っていく。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 抗ハンセン病の薬剤に関する研究

##### 1. DC-159a の抗らい菌活性

治療期間の短縮と多剤耐性に対処するため、キノロン骨格の 7 位にスピロ型二環性アミノピロピリジン基、8 位にメトキシ基を導入することで、約 11 時間と長い血中半減期と優れた組織移行性を持つ新規ニューキノロン系抗菌薬 DC-159a の抗らい菌活性を、ヌードマウス足蹠法で検討した。DC-159a は、らい菌(Thai-53 株)接種後 90 日から 151 日まで週 5 日間毎日 10 mg/kg の経口投与で足蹠内のらい菌の増殖を完全抑制した。DC-159a は、ニューキノロン中で最も強い *in vivo*-抗らい菌活性を示した。DC-159a は、多剤耐性・キノロン耐性らい菌(Zensho-4 株)に対し交差耐性を示さないことから多剤耐性・キノロン耐性患者への適用が示唆された。

[儀同政一]

##### 2. Rifabutin の抗らい菌活性

治療期間の短縮と多剤耐性に対処するため、ナフタレン環の 3 位と 4 位にスピロピペリジル基を導入することで 45 時間と長い血中半減期と優れた組織移行性を持つ新規リファマイシン系抗菌薬 rifabutin(RFB) の抗らい

菌(Thai-53 株)活性を、ヌードマウス足蹠法で検討した。RFB は、らい菌接種後 90 日から 151 日まで週 5 日間毎日 2 mg/kg の経口投与で足蹠内のらい菌の増殖を完全抑制した。RFB は、RFP より 2.5 倍強い *in vivo*-抗らい菌活性を認めたことから、治療期間の短縮、多剤併用療法への導入が示唆された。

[儀同政一]

#### 3. ニューキノロン系抗菌薬の構造式と抗らい菌活性の相関

ニューキノロン系薬(NQs)の抗らい菌活性は、DC-159a > MFLX ≒ SPFX > STFX ≒ GFLX > GRNX ≒ LVFX > TFLX ≒ OFLX の順で、キノロン母核の 1 位にシクロプロピル基、3 位にカルボキシル基、4 位にオキシ基、5 位にアミノ基または水素基、6 位にフッ素基、7 位に 5 員環または 6 員環の塩基性環状アミン、8 位にフッ素基、塩素基またはメトキシ基で置換した DC-159a、MFLX、SPFX、STFX、GFLX が強い抗らい菌活性を示す構造相関を明らかにした。

[儀同政一]

## II. ハンセン病の神経障害に関する研究

ハンセン病性末梢神経炎発症機構解明の一環として、ミエリンの形成に関わる因子ならびに後根神経節神経細胞(DRGs)との相互作用の解析を行い、これまでに各種増殖因子のうち nerve growth factor(NGF)存在下においてミエリン形成の指標である PAS 陽性細胞の頻度が最も増大した事を明らかにし、ハンセン病による末梢神経炎の修復に NGF の適用の可能性を実験的に示した。この系において、らい菌およびらい菌由来因子が及ぼす影響について検討中である。

[遠藤真澄]

## III. ハンセン病の免疫応答に関する研究

#### 1. らい菌ゲノムに発現する RNA の網羅的解析

らい菌ゲノム全域をカバーするタイリングアレイと ORF アレイの比較検討を行い、らい菌に発現する遺伝子の全体像を明らかにした。データ解析と予測プログラムにより、らい菌遺伝子に新規のオペロン構造を複数見出した。また、皮膚スミア材料を用いた RT-PCR により、患者によってらい菌の RNA 発現状態が異なることを明らかにしたことから、診断法への応用を検討した。

[鈴木幸一、赤間 剛、石井則久]

#### 2. らい菌感染マクロファージの脂質蓄積機構に関する研究

L 型ハンセン病組織球のファゴゾーム内で、らい菌は

大量の脂質とともに存在することから、この脂質が菌の増殖に重要であると考えられる。近年、細胞内脂質蓄積の分子機構として ADRP, perilipin などの役割が明らかになってきたことからこの検討を行った。その結果、らい菌感染マクロファージでは ADRP, perilipin の発現が誘導されること、TLR 刺激により自然免疫系が活性化するとそれが抑制されることなどが判明した。

[鈴木幸一、谷川和也、石井則久]

### 3. 2 本鎖 DNA を認識する細胞受容体のクローニング

病原体構成成分だけでなく、自己由来の二本鎖構造を持つ DNA (dsDNA) によって自然免疫系が活性化することを種々の細胞を用いて明らかにした。発現クローニングと dsDNA 結合蛋白の質量分析による網羅的解析により、新たな dsDNA 認識分子をクローニングし、siRNA による発現抑制でその機能を確認するとともに、細胞内局在や他の蛋白との相互作用等についても明らかにした。[鈴木幸一、石井則久、武下文彦 (横浜市大)、石井 健 (大阪大) ]

## IV. ハンセン病の疫学に関する研究

### 1. ハンセン病発症状況の把握に関する研究

日本におけるハンセン病の新患数の把握と、統計学的解析を行った。新患について学会発表や論文等から検索を行い解析した。ハンセン病の新患は、最近 5 年間 (2001-2005 年) の平均では年間約 11 名で、日本人は 3.4 名で、その 52.9% は 60 歳以上であり、沖縄県出身者は 52.9% を占めていた。一方在日外国人は 7.6 名で、ブラジル人は 57.9% を占め、男性の若者が多かった。なお、平成 20 年 (2008 年) については、日本人 3 名 (男性 2 名、女性 1 名)、在日外国人 4 名 (ブラジル人 1 名、フィリピン人 2 名、韓国人 1 名; 男性 1 名、女性 3 名) であった。

[石井則久]

### 2. 医師へのハンセン病啓発のための講習会開催

ハンセン病の新規患者の減少に伴い、ハンセン病を正確に診療できる医師が極端に減少した。そのため、医師に対するハンセン病の診断、さらに鑑別診断、検査、治療などをビジュアルで解説する「ハンセン病アトラス」を出版し、さらに皮膚科医 10 名に対して講習及び皮膚スミア検査、病理組織検査の実習を行った。ハンセン病回復者 7 名も講習会に協力をいただいた。

[石井則久]

### 3. 開発途上国で有効なハンセン病の診断、治療、障害

## 予防に関する研究

ミャンマー連邦および他の途上国におけるハンセン病の早期診断、確実な治療、障害予防について、現地の研究者と研究した。その結果、ハンセン病医療プログラムの一般医療政策へ統合と国民へのハンセン病の啓発が今後の重要な課題であった。回復者・患者への偏見・差別の是正には、彼らの経済的自立、教育水準の向上、identity の確立が必要と考えられ、早期発見・早期治療、障害予防のための医療制度の改革、経済的自立のための microcredit loan や効果的な職業訓練の導入、教育水準を高めるためのファンドの設立と、回復者やその子弟から教師を育成するなどが効果的であった。

[石井則久、森 修一 (福島医大) ]

### 4. メキシコから分離されたらい菌の遺伝型の分布

メキシコの西部地域より得たらい菌は、他の中南米の国々から得たらい菌とは異なり、*rpo T* 遺伝子 4 型が圧倒的多数を占め、東アジアに分布するらい菌と同じであった。同国の民族構成の多様性に鑑み、東部及び南部半島域より得たらい菌の遺伝子型の解析を行った。東部および半島からの菌は全て *rpo T* 遺伝子 3 型であった。SNP は西部地域では見られなかったアフリカが起源と考えられている type 4 が 2 例見られた。それぞれの地域に定住した異なる民族的由来に随伴したそれぞれの地域でのハンセン病の伝搬経路が推察された。多型性の広い VNTR は community レベルでの伝播解析に適している一方、SNP あるいは多型性が狭い VNTR は global な伝播解析に適している。らい菌の遺伝子型の世界的な分布の把握は過去および現在のハンセン病の伝播の解析に有用である。

[松岡正典]

## V. 抗酸菌感染症に関する研究

### 1. *Mycobacterium ulcerans* 感染症に関する研究

*Mycobacterium ulcerans* によるブルーリ潰瘍は進行性の皮膚疾患で、我々は、これまでにブルーリ潰瘍に有効な治療薬・ワクチン等の開発を目的として、マウス実験感染モデル系を確立し rifalazil の有効性を明らかにするとともに末梢神経傷害と毒性脂質マイコラクトンの関係を明らかにした。日本では分子遺伝学的に近縁の *M. shinshuense* ("*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*") による 9 症例が報告され、現在 *M. ulcerans* と *M. shinshuense* の異同性を検討中である。

[中永和枝、石井則久、後藤正道 (鹿児島大)、岩本朋忠 (神戸市環境保健研究所)、齋藤 肇 (広島県環境保健協会)]

## 2. 病原性抗酸菌の分離・同定に関する研究

培養や同定が困難な病原性抗酸菌について、1. 培養条件の検討、2. 菌の生化学的性状、3. 各種遺伝子の配列解析、による分離・同定を試みた。これまでに、日本では希少の *M. haemophilum*, *M. celatum*, *M. shimoidei*, *M. triplex*, *M. genavense* 等および結核菌と一部交差反応する新種抗酸菌の分離・同定に成功した。また、*M. xenopi* 症例が高い確率で *M. heckeshornense* 症例の誤診であること、*M. marinum* による肺感染症の存在等を明らかにした。

[中永和枝 石井則久 岩本朋忠(神戸市環境保健研究所)、齋藤 肇(広島県環境保健協会)]

## レファレンス業務

### 1. らい菌・ハンセン病のレファレンス

生体防御部は、ハンセン病研究センターとして実施している行政検査（病理検査、血清検査、PCR 検査、薬剤耐性検査）を担当している。内容については「ハンセン病研究センター」の項に記載されている。

### 2. 非結核性抗酸菌のレファレンス

一般検査機関で同定不能な抗酸菌についての分離・同定を依頼に基づき実施している。内容は培養、生化学的性状、遺伝子配列解析などの検討に基づくものである。

## サーベイランス業務

### 1. ハンセン病患者のサーベイ

日本国内におけるハンセン病の新規患者について報告を行っている。また、毎年の WHO への患者数報告も行っている。

## 国際協力関係業務

### 1. ミャンマーの研究者との国際協力

ハンセン病の早期発見・早期治療の効率的な運用、薬剤感受性の早期検査法の開発、障害予防の研究、偏見・差別の解消の研究などを幅広く行っている。

## 研修業務

### 1. 横浜市立大学医学部学生研修

横浜市立大学医学部 1 年生福祉見学研修（横浜市立大学医学教育講座よりの依頼）の 6 名の学生を受入れた。5 日間に亘ってハンセン病の基礎・臨床、実習を行った。

## らい菌供給

らい菌は現在まで培養が不可能なため、研究が滞っている。この解消のためヌードマウスの足跡にらい菌を接種し、増殖させ、大量のらい菌を海外・国内の研究者に供給している。詳細は「ハンセン病研究センター」の項に記載されている。

## 受賞

日本ハンセン病学会賞 [鈴木幸一]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- Ishii N, (Executive Committee of guideline for the diagnosis and treatment of scabies): Guideline for the diagnosis and treatment of scabies. J Dermatol 35: 378-393, 2008.
- Matsuoka M, Khin SA, Kyaw K, Tan EV, Balagon M V, Saunderson P, Gelber R, Makino M, Nakajima C, Suzuki Y: A novel method for simple detection of mutations conferring drug resistance in *Mycobacterium leprae*, based on a DNA microarray, and its applicability in developing countries. J Med Microbiol 57 1213-1219, 2008.
- Bang PD, Suzuki K, Ishii N, Khang TH: Leprosy situation in Vietnam - reduced burden of stigma. Jpn J Leprosy 77: 29-36, 2008.
- En J, Goto M, Nakanaga K, Higashi M, Ishii N, Saito H, Yonezawa S, Hamada H, Small PLC: Mycolactone is responsible for the painlessness of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) in a murine study. Infect Immun 76: 2002-2007, 2008.
- Kyaw K, Tsoh TM, Swe SYY, Nagaoka Y, Takezaki S, Suzuki K, Ishii N: Clinical analysis of multibacillary leprosy patients after 1-year fixed World Health Organization recommended multidrug therapy at Yangon General Hospital, Myanmar. J Dermatol 35: 264-269, 2008.
- Tanigawa K, Suzuki K, Nakamura K, Akama T, Kawashima A, Wu H, Hayashi M, Takahashi S, Ikuyama S, Ito T, Ishii N: Expression of adipose differentiation-related protein (ADRP) and perilipin in macrophages infected with *Mycobacterium leprae*. FEMS Microbiol Lett 289: 72-79, 2008.

7. Ishibashi T, Zhao H, Kawabe K, Oono T, Egashira K, Suzuki K, Nawata H, Takayanagi R, Ito T: Blocking of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activity attenuates the severity of acute pancreatitis in rats. *J Gastroenterol* 43(1):1435-5922, 2008.
  8. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita H, Arima K, Yuyama N, Yamaya M, Nakayama K, Kubo H, Watanabe M, Sagara H, Sugiyama K, Tanaka H, Toda S, Hayashi H, Nakajima A, Inoue H, Hoshino T, Nakajima A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Green ED, Izuhara K: Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 180: 6262-6269, 2008.
  9. Matsuoka M: Recent advances in the molecular epidemiology of leprosy. *Jap J Leprosy* 78 67-73, 2009.
  10. Maejima H, Ishii N, Aki R, Katsuoka K, Obata S: Borderline lepromatous leprosy presenting as a single cutaneous plaque. *Acta Dermatovenereologica* 89: 206-207, 2009.
  11. Kasai S, Ishii N, Natsuaki M, Fukutomi H, Komagata O, Kobayashi M, Tomita T: Prevalence of *kdr*-like mutations associated with pyrethroid resistance in human head louse populations in Japan. *J Med Entomol* 46: 77-82, 2009.
  12. Mikita N, Kanazawa N, Ozaki M, Kosaka M, Ishii N, Nishimura H, Furukawa F: No involvement of non-synonymous TLR2 polymorphisms in Japanese leprosy patients. *J Dermatol Sci* 54: 48-49, 2009.
  13. Bang PD, Suzuki K, Phuong LT, Chu TM, Ishii N, Khang TH: Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. *J Dermatol* 36: 269-276, 2009.
  14. Tanigawa K, Suzuki K, Kimura H, Takeshita F, Wu H, Akama T, Kawashima A, Ishii N: Tryptophan aspartate-containing coat protein (COR01A) suppresses Toll-like receptor signaling in *Mycobacterium leprae* infection. *Clin Exp Immunol* 156: 495-501, 2009.
2. 和文発表
    1. 石井則久、和田康夫：疥癬治療の最新の進歩。最新皮膚科学大系 2008-2009（玉置邦彦総編集），p225-231，中山書店（東京），2008.
    2. 鈴木幸一、永岡 譲、森 修一、石井則久：2007年に於ける世界のハンセン病の現況について。日本ハンセン病学会雑誌 77: 15-23, 2008.
    3. 谷川和也、鈴木幸一、川島 晃、三島眞代、Huhehasi Wu、赤間 剛、武下文彦、石井則久：らい菌感染マクロファージにおける細胞内寄生と排除に関わる分子機構。日本ハンセン病学会雑誌 77: 57-61, 2008.
    4. 石井則久：その他の皮膚感染症（後天性免疫不全症候群、白癬、ハンセン病、梅毒）。皮膚の事典（溝口昌子、他編集），p196-206，朝倉書店（東京），2008.
    5. 石井則久：疥癬診療ガイドラインの誕生。疥癬対策パーフェクトガイド（南光弘子編集），p64-77，秀潤社（東京），2008.
    6. 石井則久：スミスリン耐性アタマジラミ。皮膚病診療 30: 476, 2008.
    7. 石井則久、川口博史、中嶋 弘、杉本純一：アトピー性皮膚炎患者にみられた連鎖球菌性膿痂疹。皮膚科の臨床 50(suppl):158-159, 2008.
    8. 加藤知子、柳田敦美、松本義也、杉田泰之、石井則久、富田 靖：ハンセン病。皮膚科の臨床 50(suppl):192-193, 2008.
    9. 石井則久、田村暢子、小茂田昌代：疥癬とその対策。薬剤師のための感染防御マニュアル第2版（日本病院薬剤師会監修），pp99-105，薬事日報社（東京），2008.
    10. 石井則久、中永和枝、朝比奈昭彦：硬結性紅斑に抗結核薬は有効か？EBM皮膚疾患の治療（宮地良樹、幸野 健編集），p90-93，中外医学社（東京），2008.
    11. 岩本朋忠、中永和枝、石井則久、吉田志緒美、斎藤肇：Mycobacterium lentiflavumの菌種内塩基配列変異に関する研究。結核 83: 417-422, 2008.
    12. 石井則久、関根万里、渡辺朋美、朝比奈昭彦：輸入皮膚感染症。臨床皮膚科 62(増刊号): 22-26, 2008.
    13. 朝比奈昭彦、石井則久：性感染症の動向。MB Derma 141:1-7, 2008.
    14. 石井則久、鈴木幸一：ハンセン病。よくわかる病態生理 9皮膚疾患（川田 暁編集），p187-190，日本

- 医事新報社（東京），2008.
15. 石井則久、朝比奈昭彦：梅毒。よくわかる病態生理 9 皮膚疾患(川田 暁編集)，p191-194，日本医事新報社（東京），2008.
  16. 石井則久：疥癬診療ガイドライン。医学のあゆみ 226:1075-1076，2008.
  17. 石井則久：疥癬に使用する外用剤は？現場の疑問に答える皮膚病治療薬（宮地良樹、大谷道輝編集），151-153，中外医学社（東京），2008.
  18. 石井則久：皮膚抗酸菌症テキスト。P1-130，金原出版（東京），2008.
  19. 石井則久：ハンセン病の最近の話題。皮膚の科学 7: 416-420，2008.
  20. 石井則久：ハンセン病。家庭の医学，p1079，保健同人社（東京），2008.
  21. 今田英明、岸 和彦、岡部 勉、中永和枝、石井則久、斎藤 肇：*Mycobacterium shinshuense*により生じた Buruli 潰瘍に類似した難治性肘頭部潰瘍の 1 例。整形外科 59: 1440-1445，2008.
  22. 石井則久：疥癬。Aging & Health, 17(No 47) : 23-24, 2008.
  23. 牧上久仁子、石井則久、大滝倫子、安村誠司：保育園乳児クラスにおける疥癬集団感染例。皮膚科の臨床 50: 1044-1045，2008.
  24. 山本晃三、種瀬啓士、原藤 玲、宮川俊一、石井則久、鈴木幸一：らい反応を呈した Hansen 病の 1 例ーらい反応治療と免疫再構築症候群の関連を含めてー。臨床皮膚科 62: 1012-1015，2008.
  25. 石井則久：ハンセン病の将来。日本皮膚科学会雑誌 118: 2780-2782，2008.
  26. 鈴木幸一、赤間 剛、石井則久：ハンセン病研究の基礎と臨床の架け橋ーらい菌ゲノム発現情報の臨床応用ー。日本皮膚科学会雑誌 118: 2783，2008.
  27. 與儀ヤス子、藤村響男、鈴木幸一：ハンセン病動物モデルの歴史と高血圧ヌードラットの特徴。日本ハンセン病学会雑誌 77:197-204，2008.
  28. 石井則久、鈴木幸一：地球温暖化に伴う輸入感染症。皮膚科の臨床 51: 7-11，2009.
  29. 石井則久：ハンセン病。皮膚疾患最新の治療 2009-2010（瀧川雅浩、渡辺晋一編），p161，南江堂（東京），2009.
  30. 石井則久：疥癬、ケジラミ症。今日の治療指針 2009（山口 徹、北原光夫、福井次矢総編集），p897-898，医学書院（東京），2009.
  31. 宮本樹里亜、石橋正史、長坂 武、陳 科榮、石井則久：BT 型の皮膚病理組織所見を呈し境界反応を伴ったハンセン病の 1 例。日本皮膚科学会雑誌 119: 23-31，2009.
  32. 石井則久、森 修一、永岡 譲、鈴木幸一：WHO 第 9 回ハンセン病制圧のための技術報告' Technical Advisory Group: TAG) 会議報告。日本ハンセン病学会雑誌 78: 75-88，2009.
  33. 鈴木幸一、永岡 譲、森 修一、石井則久：2008 年における世界のハンセン病の現況について。日本ハンセン病学会雑誌 78: 25-34，2009.
  34. 鈴木幸一、中村和昭、谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、赤間 剛、林 もゆる、関村 慎、Bang PD、石井則久：らい菌ゲノム由来 RNA 発現の網羅的解析とその意味するもの。日本ハンセン病学会雑誌 78: 61-65，2009.
  35. 赤間 剛、鈴木幸一、谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、中村和昭、林 もゆる、石井則久：タイリングアレイを用いたらい菌全ゲノムにおける発現部位の検出。日本ハンセン病学会雑誌 78: 49-54，2009.
  36. 儀同政一：ニューキノロン系抗菌薬の構造式と抗らい菌活性の相関。日本ハンセン病学会雑誌、78,17-23,2009.
  37. 石井則久：非結核性抗酸菌症の皮膚症状。うつる皮膚病最前線（宮地良樹編集），p226-229，メディカルレビュー社（東京），2009.
  38. 石井則久：疥癬のガイドラインに基づく標準治療は。うつる皮膚病最前線（宮地良樹編集），p262-265，メディカルレビュー社（東京），2009.
  39. 石井則久：地球温暖化に伴う輸入感染症。マルホ皮膚科セミナー 198: 16-18，2009.
  40. 石井則久：施設での疥癬の集団発生の治療について。皮膚病診療 31: 514-515，2009.
  41. 石井則久、永岡 譲：ハンセン病の検査法。MB デルマ 151: 37-42，2009.
  42. 石井則久：ケジラミ症(pediculosis pubis)。1 冊でわかる性感染症(本田まりこ、宮地良樹、清水 宏編集)，p187-190，文光堂（東京），2009.
  43. 石井則久：疥癬。1 冊でわかる性感染症（本田まりこ、宮地良樹、清水 宏編集），p191-194，文光堂（東京），2009.
  44. 石井則久、永岡 譲：ハンセン病。皮膚感染症のすべて（渡辺晋一編集），p174-178，南江堂（東京），2009.
  45. 石井則久：知覚異常を愁訴とする皮膚疾患。皮膚疾

- 患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), p47, 文光堂(東京), 2009.
46. 石井則久: 知覚検査. 皮膚疾患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), p96-97, 文光堂(東京), 2009.
  47. 石井則久: 細菌検査法. 皮膚疾患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), pp109-110, 文光堂(東京), 2009.
  48. 石井則久: 新しい皮膚科用薬 イベルメクチン. 皮膚疾患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), pp196-197, 文光堂(東京), 2009.
  49. 石井則久: 皮膚結核. 皮膚疾患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), pp557-558, 文光堂(東京), 2009.
  50. 石井則久: ハンセン病. 皮膚疾患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), pp558-560, 文光堂(東京), 2009.
  51. 石井則久: 非結核性抗酸菌症. 皮膚疾患診療実践ガイド第2版(宮地良樹、古川福実編集), pp560-561, 文光堂(東京), 2009.
  52. 石井則久: ハンセン病. 病東京都感染症マニュアル2009(東京都新たな感染症対策委員会監修), pp370-371, 東京都福祉保健局(東京), 2009.
  53. 北見由季、北見 周、飯島正文、石井則久: ネパール人男性に生じたハンセン病(BL型)の1例. 皮膚科の臨床 51: 483-486, 2009.
- Society of Mycobacteriology, Plovdiv, Bulgaria, July 2008.
4. Matsuoka M, Budiawan T, Mukail T, Gidoh M, Izumi S: Quantitation and evaluation of *Mycobacterium leprae* viability found in water in a leprosy endemic area. 43rd US-Japan conference on Tuberculosis and leprosy, Baltimore, MD, July 2008.
  5. En J, Goto M, Nakanaga K, Ishii N, Saito H, Yonezawa S, Small PLC: Mycolactone is responsible for the painlessness of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). 43rd US-Japan conference on Tuberculosis and leprosy, Baltimore, MD, July 2008.
  6. Kimura H, Landek-Salgado M, Suzuki K, Caturegli P: The immunoproteasome-MHC class I pathway modulates thyroid function and morphology. 9th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Chicago, IL, August 2008.
  7. Matsuoka M: Application of molecular biological methods to monitor the level of drug resistance in leprosy. 17th International Congress of Tropical Diseases and Malaria. Judu, Korea, October 2008.
  8. Suzuki K: Innate immune activation and thyroid autoimmunity. Symposium: update in thyroid autoimmunity. Korean Endocrine Society Meeting, Jeju, Korea, November 2008.
  9. Matsuoka M: Genotyping of *Mycobacterium leprae* and its application to analysis of leprosy transmission. Second International Symposium on leprosy. Valencia, Spain, January 2009.
- ## II. 学会発表
1. 国際学会
    1. Kimura H, Landek-Salgado M, Suzuki K, Rose NR, Caturegli P: Over-expression of LMP2 has a critical role in the pathogenesis of Hürthle cell and hypothyroidism: A novel target of therapy for Hashimoto's thyroiditis. Experimental Biology 2008, San Diego, CA, April 2008.
    2. Kanazawa N, Mikita N, Nakatani Y, Kosaka M, Ozaki M, Ishii N, Nishimura H, Furukawa F: Genetic involvement of bacterial sensor molecules TLR2, DC-SIGN and NOD2 in Hansen's disease. The 5th Joint Meeting of International Investigative Dermatology 2008, Kyoto, May 2008.
    3. Saito H, Nakanaga K, Ishii N, Iwamoto T: Pulmonary Infection due to *Mycobacterium marinum*. 29th Annual Congress of the European
  2. 国内学会
    1. 野口義彦、赤間 剛、龍野一郎、吉村 弘、伊藤公一、鈴木幸一、Leonard D Kohn: サイログロブリンの甲状腺細胞増殖作用. 第24回甲状腺病態生理研究会, 東京, 2008年1月.
    2. Huhehasi Wu、鈴木さゆり、Donald F. Sellitti、Sonia Q. Doi、赤間 剛、相沢清香、谷川和也、川島 晃、三島眞代、石井則久、加藤良平、鈴木幸一: 新規サイログロブリン遺伝子バリエーションのクローニング. 第24回甲状腺病態生理研究会, 東京, 2008年1月.
    3. 山崎和子、山田恵美子、山田 哲、鈴木幸一、小原孝男、高野加寿恵、佐藤幹二: ヒト甲状腺濾胞浮遊

- 培養系における interferon- $\gamma$ の甲状腺機能と免疫系に及ぼす作用：慢性甲状腺炎モデルに於ける無機ヨードの作用. 第24回甲状腺病態生理研究会, 東京, 2008年1月.
4. 前島英樹、安藝良一、勝岡憲生、石井則久、小幡秀一：日系ブラジル人に生じた境界群ハンセン病の1例. 日本皮膚科学会第817回東京地方会, 横浜, 2008年1月.
  5. 石井則久：地球温暖化に伴う輸入感染症. シンポジウム「知っておきたい現代感染症事情」. 日本皮膚科学会第71回東京支部総会, 東京, 2008年2月.
  6. 山本晃三、種瀬啓士、原藤 玲、宮川俊一、石井則久：ハンセン病の1例. 日本皮膚科学会第71回東京支部総会, 東京, 2008年2月.
  7. 北見由季、北見 周、飯島正文、石井則久：ネパール人に発症したBL型ハンセン病の1例. 日本皮膚科学会第71回東京支部総会, 東京, 2008年2月.
  8. 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、重藤えり子、児玉朱実、安斎栄子：*Mycobacterium triplex*肺感染症の2例—主としてその細菌学的検討. 第58回日本結核病学会中国四国支部学会, 岡山, 2008年2月.
  9. 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、江崎孝行、大楠清文、秋山也寸史、原田敬之、小倉名粋、松本英伸、前田伸司、鹿住祐子、早川啓史、長野 誠：肺疾患患者より分離された新抗酸菌—新たに分離された6菌株の細菌学的性状. 第58回日本結核病学会中国四国支部学会, 岡山, 2008年2月.
  10. 斎藤 肇、中永和枝、岩本朋忠、新沼ゆかり、中田尚志：*Mycobacterium marinum*は肺感染症をひきおこす. 第58回日本結核病学会中国四国支部学会, 岡山, 2008年2月.
  11. 久本晃子、小崎佐恵子、古元玲子、玉置明彦、三宅俊次嗣、西井研治、作久川亮、中永和枝、斎藤 肇：DDH法にて *Mycobacterium xenopi* と診断されたが最終的に *Mycobacterium heckeshornense* と同定された1例. 第58回日本結核病学会中国四国支部学会, 岡山, 2008年2月.
  12. 谷川和也、鈴木幸一、武下文彦、石井則久：らい菌感染マクロファージにおける TLR シグナル抑制. 第81回日本細菌学会総会, ワークショップ WS3 細菌の宿主防御応答からの多様なエスケープ機構, 京都, 2008年3月.
  13. 石井則久：ハンセン病の将来. 教育講演 ハンセン病-neglected diseases のコントロールに向けて, 第107回日本皮膚科学会総会, 京都, 2008年4月.
  14. 鈴木幸一、赤間 剛、石井則久：ハンセン病研究の基礎と臨床の架け橋—らい菌ゲノム発現情報の臨床応用—. 教育講演 ハンセン病-neglected diseases のコントロールに向けて, 第107回日本皮膚科学会総会, 京都, 2008年4月.
  15. 鈴木智子、荒川智佳子、渋谷佳直、清島真理子、浅野裕子、大楠清文、中永和枝、石井則久：*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* による皮膚潰瘍—本邦第5例の報告. 第107回日本皮膚科学会総会, 京都, 2008年4月.
  16. 富田隆史、石井則久、夏秋 優、福富裕之、小林睦生、葛西真治：アタマジラミのピレスロイド抵抗性遺伝子の保有率. 第60回日本衛生動物学会総会, 栃木, 2008年4月.
  17. 斎藤 肇、中永和枝、石井則久、岩本朋忠：*Mycobacterium marinum* による肺感染症. 第83回日本結核病学会総会, 東京, 2008年4月.
  18. 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、重藤えり子、児玉朱実、安斎栄子：肺疾患患者より分離された *Mycobacterium triplex* の細菌学的検討. 第83回日本結核病学会総会, 東京, 2008年4月.
  19. 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、秋山也寸史、原田敬之、松本英伸、早川啓史、鹿住祐子、前田伸司、長野 誠：肺疾患患者より分離された新抗酸菌(続)新たに分離された6菌株の細菌学的性状. 第83回日本結核病学会総会, 東京, 2008年4月.
  20. 中永和枝、斎藤 肇、岩本朋忠、吉田志緒美、今田英明、飯沼由嗣、清島真理子、鈴木幸一、谷川和也、石井則久：*Mycobacterium shinshuense* と *M. ulcerans* の異同性に関する分子生物学的検討(2). 第78回実験結核研究会, 東京, 2008年4月.
  21. 斎藤 肇、中永和枝、石井則久、若林麻記子、藤本徳毅、田中俊宏：同定不能な遅発育暗発色性抗酸菌による全身紅斑性皮膚疾患—主としてその細菌学的方面について. 第40回非結核性抗酸菌症研究協議会, 東京, 2008年4月.
  22. 石井則久、熊野公子、杉田泰之、並里まさ子、野上玲子、細川 篤、牧野正直：2007年のハンセン病新規患者発生状況. 第81回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008年5月.
  23. 松岡正典、Thomas Gillis、Teky Budiawan、Indropo Agusni、向井 徹、儀同政一、和泉眞藏：生活用水

- 中のらい菌の感染源としての意義. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
24. 向井 徹、和泉眞藏、Teky Budiawan、宮本友司、Cita Rosita、Indropo Agusni、松岡正典、牧野正彦：常温輸送臨床検体の LAMP 法によるらい菌遺伝子検出. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  25. 儀同政一、松岡正典：Rifabutin と doxycycline の抗らい菌活性. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  26. 赤間 剛、鈴木幸一、谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、中田 登、松岡正典、儀同政一、石井則久：らい菌ゲノム全域のタイリングアレイによる発現解析と臨床応用. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  27. 森 修一、San Shwe、石田 裕、石井則久：ハンセン病回復者への偏見・差別の是正と社会復帰に関する研究. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  28. 金澤伸雄、三木田直哉、中谷友美、尾崎元昭、小坂眞紀、石井則久、西村泰行、古川福実：細菌センサー分子 TLR2・DC-SIGN・NOD2 の遺伝子多型のハンセン病発症への関与. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  29. 谷川和也、鈴木幸一、赤間 剛、川島 晃、Huhehasi Wu、高橋伸一郎、生山祥一郎、石井則久：ハンセン病における細胞内脂質蓄積機構について～らい菌感染マクロファージにおける ADRP、perilipin の発現誘導～. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  30. 坂井哲雄、野間口博子、鈴木幸一、脇坂 晟、藤岡保範、神谷 茂、松尾英一：らい菌人工培養のための研究現況報告. 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  31. 鈴木幸一：らい菌ゲノム由来 RNA 発現の網羅的解析とその意味するもの(学会賞受賞講演). 第 81 回日本ハンセン病学会総会, 熊本, 2008 年 5 月.
  32. 赤間 剛、川島 晃、Huhehasi Wu、谷川和也、鈴木幸一：TSH によって変動し甲状腺内分泌機能を調節する miRNA の同定. 第 81 回日本内分泌学会総会, 青森, 2008 年 5 月.
  33. Huhehasi Wu、赤間 剛、相沢清香、川島 晃、谷川和也、吉田明雄、鈴木幸一：腎メサンジウム細胞に発現するサイログロブリン遺伝子産物のクローニング -甲状腺自己免疫と糸球体腎炎とのリンク-. 第 81 回日本内分泌学会総会, 青森, 2008 年 5 月.
  34. 川島 晃、赤間 剛、谷川和也、Huhehasi Wu、鈴木幸一：甲状腺細胞傷害による自然免疫能と獲得免疫能の活性化 -自己免疫発症誘因として-. 第 81 回日本内分泌学会総会, 青森, 2008 年 5 月.
  35. 小檜山康司、武下文彦、石井 健、鈴木幸一、奥田研爾：IPS-1 変異体による新規自然免疫活性化メカニズムの解析および免疫調節薬への応用. 第 19 回日本生体防御学会学術総会シンポジウム, 札幌, 2008 年 7 月.
  36. 松岡正典：らい菌の遺伝子型別とハンセン病の感染様式解析への応用. 第 75 回日本細菌学会北海道支部総会特別講演, 札幌, 2008 年 9 月.
  37. 鈴木幸一：甲状腺濾胞機能と濾胞上皮細胞増殖制御の新しい展開. 第 21 回日本内分泌病理学会シンポジウム, 大宮, 2008 年 9 月.
  38. 赤間 剛、三島眞代、谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、石井 健、武下文彦、石井則久、鈴木幸一：甲状腺濾胞上皮細胞増殖に 2 本鎖 DNA 断片が与える影響の解析. 第 21 回日本内分泌病理学会, 大宮, 2008 年 9 月.
  39. 林もゆる、野口義彦、赤間 剛、Huhehasi Wu、川島 晃、谷川和也、石井則久、鈴木幸一：甲状腺細胞増殖に対する thyroglobulin の作用機序. 第 21 回日本内分泌病理学会, 大宮, 2008 年 9 月.
  40. Huhehasi Wu、鈴木さゆり、Donald Sellitti、Sonia Doi、相沢清香、赤間 剛、谷川和也、川島 晃、三島眞代、石井則久、加藤良平、吉田明雄、鈴木幸一：メサンジウム細胞に発現する新規サイログロブリンバリエーションのクローニング -糸球体腎炎との関連性-. 第 21 回日本内分泌病理学会, 大宮, 2008 年 9 月.
  41. 川島 晃、谷川和也、Huhehasi Wu、赤間 剛、林もゆる、関村 慎、石井則久、武下文彦、鈴木幸一：細胞傷害によって甲状腺の自然免疫および獲得免疫反応が活性化される. 第 21 回日本内分泌病理学会, 第 21 回日本内分泌病理学会, 大宮, 2008 年 9 月.
  42. 谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、三島眞代、赤間 剛、武下文彦、石井 健、石井則久、鈴木幸一：甲状腺自己免疫発症誘因と自然免疫の関与. 第 21 回日本内分泌病理学会, 大宮, 2008 年 9 月.
  43. 加藤良平、鈴木幸一、中村暢樹、近藤哲夫、中沢匡男、川崎朋範：甲状腺転写因子 (Thyroid transcription factor-1: TTF-1). 第 49 回日本組織細胞化学会総会(シンポジウム I 組織細胞化学に於ける転写解析), 長崎, 2008 年 10 月.

44. 谷川和也、赤間 剛、川島 晃、Huhehasi Wu、林 もゆる、関村 慎、Pham Dang Bang、三島眞代、石井則久、生山祥一郎、武下文彦、鈴木幸一：らい菌感染マクロファージに発現が変動する様々な分子群. 第 49 回日本組織細胞化学会総会, 長崎, 2008 年 10 月.
45. 斎藤 肇、中永和枝、石井則久、若林麻記子、藤本徳毅、田中俊宏：未だ記載をみない遅発育性暗発色抗酸菌による紅皮症の 1 例—主としてその細菌学について. 第 39 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会, 東京, 2008 年 11 月.
46. Huhehasi Wu、鈴木さゆり、Donald F. Sellitti、Sonia Q. Doi、相沢清香、赤間 剛、谷川和也、川島 晃、三島眞代、石井則久、加藤良平、吉田明雄、鈴木幸一：新規サイログロブリンバリアントのクローニングによる糸球体腎炎発症要因の考察. 第 51 回甲状腺学会, 宇都宮, 2008 年 11 月.
47. 林 もゆる、野口義彦、赤間 剛、Huhehasi Wu、川島 晃、谷川和也、関村 慎、石井則久、鈴木幸一：サイログロブリンによる甲状腺細胞増殖誘導分子機構の解析. 第 51 回甲状腺学会, 宇都宮, 2008 年 11 月.
48. 川島 晃、谷川和也、Huhehasi Wu、赤間 剛、林 もゆる、関村 慎、石井則久、武下文彦、鈴木幸一：甲状腺細胞の傷害によって活性化する自然免疫および獲得免疫反応. 第 51 回甲状腺学会, 宇都宮, 2008 年 11 月.
49. 吉田明雄、谷口晋一、松澤和彦、大倉 毅、重政千秋、上条桂一、鈴木幸一：新しい自己免疫性甲状腺疾患病態マーカー：抗 Pendrin 抗体. 第 51 回甲状腺学会, 宇都宮, 2008 年 11 月.
50. 鈴木幸一：病理学で人を考える. 帝京科学大学医療科学部理学療法学科(公開講演会), 上野原, 2008 年 12 月.
51. 斎藤 肇、中永和枝、石井則久：紅皮症患者から分離された同定不能の暗発色性遅発育抗酸菌. 第 78 回日本感染症学会西日本地方会総会, 広島, 2008 年 12 月.
52. 川島 晃、谷川和也、Huhehasi Wu、赤間 剛、林 もゆる、石藤雄子、石井則久、武下文彦、平野 久、鈴木幸一：甲状腺細胞傷害による内因性アジュバンド放出が自己抗原提示の誘因となる可能性. 第 25 回甲状腺病態生理研究会, 東京, 2009 年 1 月.
53. 山崎和子、山田恵美子、山田 哲、鈴木幸一、高野加寿恵、佐藤幹二：無機ヨードがヒト甲状腺濾胞細胞の免疫に関連した遺伝子発現に及ぼす効果：Chemokine およびその受容体についての検討. 第 25 回甲状腺病態生理研究会, 東京, 2009 年 1 月.
54. 生長奈緒子、山本瑞穂、白井 明、朝比奈昭彦、三富弘之、中永和枝、石井則久：非結核性抗酸菌症と考えられた 2 例. 日本皮膚科学会第 823 回東京地方会, 横浜, 2009 年 1 月.
55. 石井則久：輸入感染症と皮膚科医. 教育講演. 日本皮膚科学会第 72 回東京支部総会, 東京, 2009 年 2 月.
56. 斎藤 肇、中永和枝、石井則久、若林麻記子、藤本徳毅、田中俊宏：全身性紅皮症患者の皮膚組織から分離された未だ記載をみない暗発色性遅発育抗酸菌. 第 59 回日本結核病学会中国四国支部学会, 高松, 2009 年 2 月.
57. 赤間 剛、鈴木幸一、谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、林 もゆる、石藤雄子、石井則久：タイリングアレイによるらい菌ゲノム全域の網羅的発現解析. 第 3 回日本ゲノム微生物学会年会, 東京, 2009 年 3 月.